

Gliptine: Kein Zusatznutzen

Erste Endpunktdaten der Gliptine oder Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren zeigen keine günstige Auswirkung auf die Rate von kardiovaskulären Ereignissen (1). Zudem sieht die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in keiner der zugelassenen Indikationen einen Zusatznutzen gegenüber der jeweils zweckmäßigen Therapie (2).

Was zählt ist der klinisch relevante Endpunkt

Obwohl Gliptine seit Jahren auf dem Markt sind, gab es bisher keine harten Endpunktdaten, die einen klinisch relevanten Nutzen belegen oder auch widerlegen konnten. Rezente Studien (SAVOR-TIMI-53-Studie, EXAMINE-Studie) zu Saxagliptin beziehungsweise Alogliptin (in Österreich derzeit nicht zugelassen) zeigen nun als Zusatztherapie, trotz eines um ca. 0,3 Prozentpunkte niedrigeren HbA1c-Wertes, keinen Einfluss auf den definierten kombinierten primären Endpunkt (Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulären Todesfall) im Vergleich zu Placebo. In der SAVOR-TIMI-53-Studie von Saxagliptin treten Krankenhauseinweisungen und Hypoglykämien unter Verum im Vergleich zu Placebo signifikant häufiger auf und akute Pankreatitiden sind unter Saxagliptin (obwohl insgesamt zwar niedrig) numerisch doppelt so häufig. Hinsichtlich des primären Endpunktes (PEP) ergeben sich ähnliche Ergebnisse für Alogliptin in der EXAMINE-Studie, sodass auch hier kein günstiger Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse nachweisbar ist (1).

Sinnhaftigkeit und klinische Relevanz

Beide Studien wurden als Sicherheitsstudien konzipiert, da die FDA (US-amerikanische Arzneimittelbehörde) nach den Erfahrungen mit Rosiglitazon im Rahmen von Post-Marketingstudien die kardiovaskuläre Sicherheit für diese Präparate (ein-)fordert. Die Hersteller bewerten den Ausgang dieser Studien positiv, da die Auflagen der FDA in dieser Hinsicht erfüllt wurden, was aber noch keine Aussage über den Zusatznutzen der Therapie zulässt und die Frage nach dem Vorteil eines Antidiabetikums aufwirft, das hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu einem Placebo nicht unterlegen ist (1,3,4).

Kardiovaskuläre Erkrankungen zählen zu den häufigsten Spätkomplikationen des Typ-2-Diabetes. Durch eine zusätzliche blutzuckersenkende Therapie wäre eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse erwartet worden (4). Beide Studien (SAVOR und EXAMINE) liefen im Median 2,1 Jahre bzw. 18 Monate. Für Belege zum Nutzen in Hinblick auf kardiovaskuläre Folgeerkrankungen reichen solch kurze Laufzeiten aber nicht aus. Das Arzneitelegamm vom September 2013 beschreibt, dass nach Ergebnissen der UKPDS-Studie möglicherweise sogar Laufzeiten über 10 Jahre oder mehr notwendig sind (1).

Zusätzlich würde eine allgemein längere Studiendauer auch mehr Information und Klarheit über potentielle Risiken für Pankreatitiden und theoretisch mögliche Pankreaskarzinome liefern.

Welche Risiken birgt die Therapie?

Inkretinmimetika (DDP-4-Inhibitoren und Glucagon-like Peptid 1-Rezeptoragonisten) stehen im Verdacht Entzündungen der Bauchspeicheldrüse zu begünstigen (5). In einem Informationsbrief vom Hersteller für Saxagliptin wurde bereits im März 2012 über einen möglichen Kausalzusammenhang unter der Anwendung von Saxagliptin und dem Auftreten von Pankreatitiden berichtet (6). Für Sitagliptin liegen der FDA (im Zeitraum von 2006 bis 2009) 88 Berichte über akute, auch nekrotisierende Pankreatitiden vor (7). Das Arzneitelegamm vom April 2012 spricht in diesem Zusammenhang von einem „offensichtlichen“ Gruppeneffekt der DPP-4-Inhibitoren. Rezente Befunde einer Autopsiestudie zeigen vergrößerte Bauchspeicheldrüsen, die mit Proliferation exokriner Zellen und einer Zunahme an intraepithelialer Neoplasien sowie Vermehrung endokriner Zellen einhergehen (8). Diese Veränderungen könnten das Entstehen von Pankreatitiden begünstigen und zumindest theoretisch ein kanzerogenes Potential bergen (5,9).

FAZIT:

- Erste Daten der Gliptine zu „harten Endpunkten“ (kardiovaskuläre Ereignisse) zeigen keinen Vorteil im Vergleich zu Placebo.
- Derzeit gibt es keine Hinweise für einen patientenrelevanten Nutzen von Gliptinen (1).
- Angesichts oben erwähnter Risikosignale sowie fehlender Belege eines klinischen Nutzens warnt das Arzneitelegamm erneut vor der Anwendung von Inkretinmimetika und rät beim derzeitigen Kenntnisstand von der Verwendung der Gliptine ab.
- Eine von AkdÄ, G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss Deutschland) und Arzneimittelbrief 8/13 empfohlene Zurückhaltung bei Verordnungen scheint berechtigt.

Literatur

- (1) Arzneitelegamm 9/13
- (2) AkdÄ News <http://www.akdae.de/Service/Newsletter/Archiv/News/Archiv/2013-15.html>
- (3) Arzneimittelbrief 8/13
- (4) Deutsches Ärzteblatt; <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/55710>
- (5) Arzneitelegamm 4/13
- (6) Informationsbrief vom Hersteller; http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/EN/vigilance/roteHandBriefe/2012/info-onglyza.pdf
- (7) Arzneitelegamm 4/12
- (8) BUTLER, A.E. et al.: Diabetes, online publ. am 22. März 2013; doi: 10.2337/db12-1686; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23524641>
- (9) Arzneimittelbrief 9/13

Ihr Ansprechpartner:

Behandlungsökonomie: Dr. med. Ena Tumeltshamer, ena.tumeltshamer@oegkk.at, Tel: 05/7807/102040